

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-246327

(43)Date of publication of application : 13.10.1988

(51)Int.Cl. A61K 31/245
A61K 9/70
A61K 31/245
A61K 31/245

(21)Application number : 62-082057

(71)Applicant : TEIKOKU SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 02.04.1987

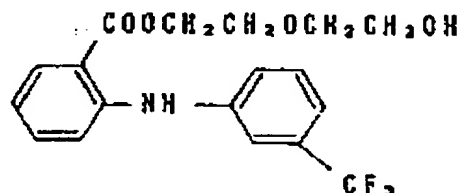
(72)Inventor : KAWACHI TOSHIKUNI

(54) PLASTA CONTAINING ETOFENAMATE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a plasta having excellent autohesion to the affected part, peelability on removal and excellent long-durative percutaneous absorption by spreading a specifically composed adhesive containing etofenamate.

CONSTITUTION: An adhesive containing 20W40wt.% of styrene-isoprene-styrene block copolymer, 40W60wt.% of a tackifying resin such as alicyclic saturated hydrocarbon petroleum resin, or hydrogenated rosin, 0.1W2wt.% of fluid paraffin, 5W20wt.% of liquid rubber, and 0.01W5wt.% of an antioxidant such as dibutylhydroxytoluene, is combined with 1W20wt.% of etofenamate (2-(2-hydroxyethoxy)ethyl-N-(α, α, α -trifluoro-m-tolyl)anthranilate) and the product is spread on the support. The unit weight of the adhesive product spread is usually in the range from 50 to 500g/m².



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-246327

⑤ Int.Cl.

A 61 K 31/245
9/70
31/245

識別記号

ABE

AAH

ABG

庁内整理番号

7330-4C
S-6742-4C

④ 公開 昭和63年(1988)10月13日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑬ 発明の名称 エトフェナマート含有貼付薬

⑭ 特 願 昭62-82057

⑮ 出 願 昭62(1987)4月2日

⑯ 発 明 者 川 地 敏 邦 香川県大川郡長尾町造田是弘西内間770-8

⑰ 出 願 人 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地

⑱ 代 理 人 弁理士 植木 久一 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

エトフェナマート含有貼付薬

2. 特許請求の範囲

エトフェナマートを含有する粘着剤を支持体上に展延してなる貼付薬であって、上記粘着剤は必須成分としてスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、粘着力付与樹脂、流動パラフィン、液状ゴム及び酸化防止剤を含有することを特徴とするエトフェナマート含有貼付薬。

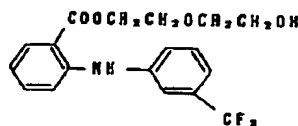
3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明はエトフェナマートを含有するホットメルト型貼付薬に関するものである。

〔従来の技術〕

エトフェナマートは下記の構造式で示され鎮痛消炎効能を有する。

C₁₈H₁₈O₄F₃: 355

〔2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル-N-(α, α, α-トリフルオロ-m-トリル)アンスラニレート〕

従来、変形性関節症、頸肩腕症候群、関節炎、筋肉痛、腰痛、疼痛等の疾患の治療薬として非ステロイド系鎮痛消炎剤が使用されており、その剤形としては経口剤、坐剤、軟膏剤が一般的である。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら上記剤型における薬剤の投与には次の様な問題がある。

まず経口剤及び坐剤による全身投与においては

(1) 薬剤(エトフェナマート)は腸管より吸収されて入り一旦血中に入り、その後患部へ運ばれるから薬剤は全身分散されることになり、患部に

対する薬剤濃度が低下する結果、薬剤の有効利用度が低くなり十分な薬理効果が得られない。

(2) 患部の薬剤濃度を高めて薬理効果を促進する為にはある程度の過剰投与をすることが必要であって、その場合患部以外の部分に対する薬剤の副作用は顕著であって、特に胃腸、肝臓、腎臓等の障害を招くおそれがある。

(3) 腸管による吸収は食事の影響等による吸収のばらつきが大きくなる。

また鎮痛消炎剤は変形関節症、頸肩腕症候群、関節炎、筋肉痛、腫脹或は疼痛等の様に体表面側の諸疾患が対象となるものであるから、殆んどの場合局所投与を行えば十分である。この意味からは局所投与である軟膏剤の使用がより好ましいものと思われる。しかし軟膏剤については次の様な問題がある。

(1) 薬剤中の有効成分は皮膚を通して吸収されるが一般に経皮吸収は経皮透過度が必ずしも良くないから局所投与による薬剤の集約効果は必ずしも十分なものとは言えない。

本発明はエトフェナマートを含有する粘着剤を支持体上に展延してなる貼付薬であって、上記粘着剤は必須成分としてスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体、粘着力付与樹脂、流動パラフィン、液状ゴム及び酸化防止剤を含有することを要旨とするものである。

〔作用〕

上記の様に本発明は、特定構成成分からなる粘着剤にエトフェナマートを含有させた点に特徴があるものである。以下粘着剤の構成成分について説明する。

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体

有効成分の抱接力があるので、粘着剤成分として用いることによりエトフェナマートの安定的放出が確保でき、従って長時間に亘って薬効を持続することができる。また他の成分との適切な配合によって優れたゴム弾性、収集力及び粘着力を得ることができる。尚スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体の分子構成や分子量等につ

(2) 薬剤の塗布量が一定でなく投与量が変動しがちである。

(3) 薬剤の吸収は塗布時に集中的に行なわれ持続性が期待できないので1日に何回も塗布することが必要である。

(4) 塗布された薬剤が衣服等を汚染するので、これを防止するために布片等で被覆しておく必要がある、更にテープや包帯を併用しなければならないこともあって煩雑である。またテープによる皮膚障害があることも見逃せない。

本発明はこの様な事情に鑑みてなされたものであって、経口剤、坐剤、軟膏剤等の使用による上記不都合をすべて解決し、患部に対する自着性並びに貼付薬除去時における剥離性に優れ簡単便利に使用することができ、しかも長時間に亘って経皮吸収を良好に継続させることによって薬理効果を持続させることができるエトフェナマート含有ホットメルト型貼付薬を提供しようとするものである。

〔問題点を解決する為の手段〕

いては格別の制限を受けるものではないが、スチレン／ゴム比：14／86、硬度：38、300%モジュラス：7kg程度のものを使用することが好ましい。

また配合量としては20～40%（重量%、以下同じ）であることが好ましい。20%未満の配合量では粘着剤の収集力が低下し、皮膚に貼付した後、剥離する際に粘着剤が皮膚に残存するおそれがある。一方40%を超えると粘着剤が硬くなり他の配合原料を調整しても皮膚に対して十分な粘着力が得られなくなるおそれがある。

粘着力付与樹脂

貼付薬の粘着力を増加させる目的で添加されるものであって、その種類は特に限定されないが熱安定性及び着色性が良好で臭気の少ない樹脂が好ましく、樹脂炭酸塩と炭化水素石油樹脂、水添ロジン〔市販品としてはクリアロン（安原樹脂株式会社製）アルコン（荒川化学株式会社製）等〕等が例示される。配合量は40～80%が好ましい。40%未満の配合量では粘着力が不十分であり、

一方80%を超えると粘度が大となり、支持体への展延が困難となる。

流動パラフィン及び液状ゴム

流動パラフィンは粘着剤に軟化性を与える目的で添加されるが液状ゴムと併用することにより、皮膚に対する初期粘着力やずり強度等を調整することができ、貼付面が患部からずれるのを防止することができる。流動パラフィンはゴム成分とよく相溶し、軟化作用があるばかりでなく粘着性も兼ねそなえている。その配合量は0.1~2%が好ましい。配合量が0.1%未満では粘着剤の軟化が不十分であり一方20%を超えると過剰に軟化されて貼付面の保持が困難となる。また液状ゴムの配合量は5~20%が好ましい。

酸化防止剤

粘着剤の主成分として使用されるスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体はイソプレンの1,4-付加によって残留する2重結合を多く含有した製造時には高温に曝される為、熱安定性を保持させ、また保存期間中の貼付面の粘着特

とによりエトフェナマートの熱安定性を高めることもできる。

支持体に対する粘着剤の展延量は特に限定されないが、通常は50~500g/m²である。

次に本発明において使用される支持体としては、人体の動作に追従し易い柔軟な材質のものが望ましく、各種の不織布、織布、ネル及びこれらの素材にポリエチレンフィルム、エチレンビニルアセテートフィルム、或はポリウレタンフィルム等をラミネートしたもの、更には塩化ビニルフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリウレタンフィルム等の単体或は複合フィルムが用いられる。また発汗された水分の放散性を考慮して支持体に孔開け加工をすることもできる。

以下実施例について説明し比較例との対比を行なうが、本発明は下記実施例に限定されるものではなく、前・後記の趣旨に徴して適宜設計変更することは本発明の技術範囲に属する。

[実施例]

以下の各実施例及び比較例において粘着剤を

性を安定化させる目的で酸化防止剤の添加が行なわれる。その種類は特に限定されないがジブチルヒドロキシトルエン(BHT)また市販品としてはイルガノックス1010(チバガイギー社製)がいずれも特に優れた熱安定性を示すことから推奨される。配合量は0.01~5%が好ましい。0.01%未満では酸化防止機能が十分に果されない結果、熱安定性及び粘着性の安定性に欠ける。5%を超える添加は、酸化防止という点で過剰機能であり、他成分の配合率を低下させるという欠点が生じるので5%を上限と定めた。

次に主成分であるエトフェナマートは油状であって粘着剤中に容易に配合できるが、粘着性に対する影響が大きい。この為粘着剤の塗布量とエトフェナマート含有量を調整し、薬物利用度を高める意味で粘着剤中の配合量は1~20%とすることが好ましい。1%未満の配合量では鎮痛消炎剤としての薬効が弱い。一方配合量が20%を超えると粘着剤の粘着物性が保持されなくなるおそれがある。なお金属イオン封鎖剤を添加するこ

型紙上に展延するに際しては乾燥後の重量がいずれも100g/m²となる割合に塗布した。

実施例1

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(商品名カリフレックスTR-1107、シエル化学株式会社製):25部(重量部の意味、以下同じ)

粘着力付与樹脂(商品名アルコンM-100、荒川化学株式会社製):50部

液状ゴム(商品名クラブレンLIR-50、クラレイソブレンケミカル社製):10部

流動パラフィン:3部

BHT:2部

上記各原料を150℃に加熱したニーダ中で溶融攪拌し粘着剤を得た。次にこの粘着剤の温度を120℃に下げエトフェナマート:10部を添加し融合攪拌した。得られた粘着剤を離型紙上に塗布し冷却した後、レーヨン製不織布にエチレンビニルアセテートフィルムをラミネートした支持体を貼り合せた後、所望の大きさに切断することに

よって本発明に係る貼付薬を得た。

実施例 2

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（カリフレックスTR1107、シエル化学株式会社製）：30部

粘着力付与樹脂（クリアロンP105：45部
液状ポリブデンゴム（HV-300、日本石油化学株式会社製）：10部

流動パラフィン：4.5部

酸化防止剤（イルガノックス1010、チバガイギー社製）：0.5部

エトフェナマート：10部

上記各原料を溶融混和し実施例1と同じ方法で本発明に係る貼付薬を得た。

比較例 1

天然ゴム：40部

トルエン：250部

を混和攪拌して天然ゴムを溶解した後

エステルガム：38部

液状ポリブデンゴム：10部

断してサンプルとした。

比較例 3

実施例1の素材構成においてBHTを使用せず替りに流動パラフィン：2部を増加した以外は実施例1と同様の原料構成及び同様の工程でサンプルを得た。

比較例 4

実施例2の原料構成においてイルガノックス1010を使用せず、替りに流動パラフィンを0.5部増加した以外は実施例2と同様の原料構成及び同様の工程でサンプルを得た。

比較例 5

白色ワセリン：40部

セタノール：20部

セスキオレイン酸ソルビタン：5部

パラオキシ安息香酸エチル：0.1部

エトフェナマート：10部

精製水：25部

上記原料を用いて常法により軟膏を製造した。

試験 1

BHT：2部

エトフェナマート：10部

を添加することによって固型分40%の天然ゴム系粘着剤を得た。

次にこの粘着剤を離型紙上に塗布した後乾燥を行ない、次いでポリウレタンフィルムをラミネートし、所望の大きさに切断してサンプルとした。

比較例 2

アクリル酸2-エチルヘキシル：68部

アクリル酸：7部

酢酸ビニルモノマー：25部

アゾビスイソブチロニトリル：0.2部

酢酸エチル：150部

上記各原料を、窒素封入下で4つ口フラスコに入れ攪拌しながら約65℃で12時間重合させることによって固型分40%のアクリル系粘着剤を得た。次にこの粘着剤の固型分90%に対して10%のエトフェナマートを添加し攪拌した後これを離型紙上に塗布し、乾燥してポリウレタンフィルムをラミネートしてから所望の大きさに切

実施例1、2、比較例1、2及び5についてフロンツ拡散セルを用いてラットの腹部皮膚を透過するエトフェナマートの量をHPLCにより定量した。

定量に当たっては、比較例5については31.4mgを直径2cmの円状に塗布し、その他については各サンプルを直径2cm（エトフェナマート含有量3.14mg/枚）の円状に打抜いたものをラットの皮膚に貼付し、次いでセルにセットし2、4、8、12、16、24時間目にレセプター側（pH 1.8 硝酸緩衝液）に透過してくるエトフェナマートの量を測定した。

結果を第1図に示す。

第1図の結果から明らかな様に本発明例は24時間貼付を続けても比較例に比べてエトフェナマートの皮膚透過がその間連続的に継続し透過率も良好であった。

試験 2

ラット（1群10匹）の右後股の足客積を測定した後、1%カラゲニン懸濁液0.1mlを同足踵皮


第 1 表

薬 剤	投与量 (mg)	浮腫率 (Mean \pm S.D.)	抑制率 (%)
コントロール	15.75	88.5 \pm 8.2	—
実施例 1	"	58.2 \pm 8.2	31.8 **
" 2	"	56.7 \pm 8.2	32.1 **
比較例 1	"	72.5 \pm 11.4	16.2 **
" 2	"	85.4 \pm 8.8	24.4 **
" 5	"	88.0 \pm 8.8	21.4 **

** : P < 0.01 対無処理対照群

下に注射した。その後各薬剤（実施例 1、2 比較例 1、2 及び 5）を貼付又は塗布し、4 時間後に剥離し再び足容積を測定して薬剤貼付前後における足容積の差から浮腫率と各薬剤の対照群に対する抑制率を求めた。各サンプルは 3.5 cm \times 4.5 cm（エトフェナマート含有量 15.75 mg）に裁断したものを使用し、比較例 5 については 157.5 mg を塗布した。

結果を第 1 表に示す。

（以下余）

第 1 表の結果から明らかな様に比較例の抑制率がいずれも 16 ~ 25 % 程度であるのに対し、本発明の実施例における抑制率はいずれも 30 % 以上であって優れた結果が得られた。

試験 3

粘着剤中の熱劣化に対する酸化防止剤の及ぼす影響を調べる目的で前記実施例 1、2 及び比較例 3、4 の各サンプルを 50 $^{\circ}$ C で 1 ヶ月間保存した後で下記の測定を行なった。

（イ）転がりボールタック法（J. Dow 法）による粘着性試験

傾斜角 30 度の試験器の斜面上にサンプルの粘着面を表にして置き、斜面上方及び斜面下方をそれぞれの隅部から非粘着性の紙で覆い、斜面中央部に長さ 5 cm の粘着面を残した。直径の異なるスチールボールを用意してそれらのボールには直径の小さいものから順に 1、2、3、…の番号を付し、直径が大となるほど番号が大きくなる様にした。

これらのボールを斜面上端部から転がして、斜

面中央部の粘着面で転落が止まる最大のボールの番号をその試料の番号とした。

結果を第 2 表に示す。

第 2 表

薬 剤	初 期	50 $^{\circ}$ C、1 ヶ月保存後
実施例 1	38	40
" 2	40	40
比較例 3	40	32
" 4	40	30

第 2 表の結果より明らかな様に 50 $^{\circ}$ C、1 ヶ月間の過熱試験の結果、酸化防止剤無添加のものは剥離力低下が起こり、大きいボールが止まらなくなる傾向が増大した。

（ロ）対ベークライト板 180 度剥離による粘着力試験

第 1 図に側面図で示す様に幅 25 mm \times 長さ 100 mm のサンプル 1 の一端にリード紙 2 を取り付けて粘テープ（図示せず）で留めて、厚さ

2mm×幅35mm×長さ150mmのベークライト板3の平滑な表面をアセトンで清拭し、該表面に上記サンプル1を貼り付けて温度23±2℃の恒温槽に入れ、1時間放置した後で引張試験器に取り付け矢印P方向に300mm/分の速さで引張り粘着力を測定した。尚4は試験器のチャックである。

結果を第3表に示す。

第 3 表

薬 剤	初 期 [g/25mm]	50℃、1ヶ月保存後 [g/25mm]
実施例1	2120±87	2250±108
〃 2	2200±105	2010±58
比較例3	2430±81	3570±128
〃 4	2380±78	3810±82

第3表の結果から明らかな様に、比較例においては酸化防止剤を配合していないため、50℃、1ヶ月保存後は酸化により見かけの硬集力が低下

し粘着力が増加したが、本発明例においては長期保存後も初期の場合と殆んど変わらないことがわかった。

(ハ) 硬集力試験

2.5cm×10cmの各サンプルを準備し2.5cm×2.5cmの粘着面を露出させその粘着面をベークライト板に貼付し、他端に500gの重りを付け、50℃のオープン中に入れ、サンプルが脱落するまでの時間を測定した。

結果を第4表に示す。

第 4 表

薬 剤	初 期	50℃、1ヶ月保存後
実施例1	>10分	>10分
〃 2	>10分	>10分
比較例3	>10分	320秒
〃 4	>10分	580秒

第4表の結果から明らかな様に、比較例は1ヶ月保存により硬集力が低下し熱安定性が損われる

が、本発明例の熱安定性は1ヶ月保存後のものも、初期のものと変らなかった。

【発明の効果】

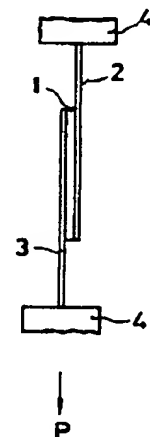
本発明は上記の様に構成されているから皮膚に対する自着性並びに貼付剥離去時における剝離性に優れ簡単且つ便利に使用することができ、しかも長時間に亘って経皮吸収を良好に継続させることによって薬理効果を持続させることができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は薬剤貼付或は塗布時間と薬剤の経皮透過量の関係を示す図、第2図は本発明の実施例における粘着力試験装置の部分側面図である。

- 1—サンプル 2—リード紙
3—ベークライト板 4—チャック

第 2 図



出願人 帝國製薬株式会社
代理人 弁理士 植 木 久 一
代理人 弁理士 浅 草 栄 三



第 1 図

